

**PARODONTIITIN HOIDON VAIKUTUS VERISUONTEN TOIMINTAKYKYYN:  
KIRJALLISUUSKATSAUS**

Jussila, Jose  
Syventävien opintojen tutkielma  
Hammaslääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
11/2020  
Ylöstalo, Pekka

## TIIVISTELMÄ

Jose Jussila:

Parodontiitin hoidon vaikutus verisuonten  
toimintakykyyn: kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen tutkielma:

24 sivua

---

Parodontiitti on hampaiden kiinnityskudoksen tulehdus, joka yhdistetään useisiin muihin sairauksiin, kuten diabetekseen, ateroskleroosiin, nivelreumaan sekä sydän- ja verisuonisairauksiin. *Porphyromonas gingivalis* on yksi vakavaa parodontiittia sairastavien avainpatogeeneistä ja *Porphyromonas gingivalis* -infektion uskotaan olevan merkittävä etiologinen tekijä sydän- ja verisuonisairauksien kehittymisessä. Verisuonten tulehdus heikentää toimintakykyä verisuonten endoteelisoluissa, jotka osallistuvat muun muassa verenpaineen säätelyyn.

Tutkimukseni on tyypiltään kirjallisuuskatsaus, jonka lähdeaineisto koostuu parodontiitin vaikutusta verisuonten toimintakykyyn käsittelevistä tutkimuksista. Tutkimukseni tavoitteena oli systemaattisesti arvioida parodontiitin hoidon vaikutusta endoteelin toimintakykyyn ja verisuonten jäykkyyteen. Lähdeaineiston etsimiseen käytettiin PubMed-, Medline- ja Scopus-tietokantoja. Katsaukseen valittiin tutkimukset, joissa tutkittiin endoteelin toimintakykyä tai verisuonten jäykkyyttä parodontiittia sairastavilla potilailla. Lähdeaineisto rajattiin tutkimuksiin, joiden julkaisusta oli kulunut aikaa korkeintaan 20 vuotta ja kirjoituskielenä oli englanti. Rajausten jälkeen hakuehdot täyttyivät kymmenessä tutkimuksessa, joista seitsemässä oli tutkittu verisuonten virtausvälitteistä dilataatiota ja kolmessa pulssiaallon etenemisnopeutta.

Tutkimusten tulokset osoittavat, että parodontiittia sairastavilla potilailla oli merkittävästi huonommat virtausvälitteisen dilataation (FMD) arvot kuin terveillä kontrolleilla ja siten huonompi endoteelifunktio. Lisäksi parodontiittia sairastavien potilaiden pulssiaallon etenemisnopeus (PWV) oli keskimäärin suurempi kuin terveillä kontrolleilla. Nykyisten tutkimustulosten mukaan parodontiittia sairastavilla potilailla vaikuttaisi olevan heikompi endoteelifunktio kuin parodontologisesti terveillä henkilöillä. Riittävän tehokas parodontologinen hoito todennäköisesti vähentää potilaiden tulehduskuormaa sekä sydän- ja verisuonisairauksien riskiä varsinkin vakavaa parodontiittia sairastavilla potilailla.

Avainsanat: endoteelin toimintakyky, parodontiitti, pulssiaallon etenemisnopeus, verisuonten jäykkyys, virtausvälitteinen dilataatio.

## SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO .....	4
1.1. Tutkimuksen taustaa .....	4
1.2. Parodontiitin määritelmä.....	5
2. TAVOITE .....	5
3. TIETOLÄHTEET.....	6
4. TULOKSET .....	7
4.1. Parodontiitin vaikutus virtausvälitteiseen dilataatioon .....	7
4.2. Parodontiitin vaikutus pulssiaallon etenemisnopeuteen .....	15
5. POHDINTA.....	17
5.1. Tutkimusten potilasvalintakriteerit .....	17
5.1.1. Parodontiitin vaikutus virtausvälitteiseen dilataatioon .....	17
5.1.2. Parodontiitin vaikutus pulssiaallon etenemisnopeuteen .....	18
5.2. Onko parodontiitin hoidolla vaikutusta verisuonten toimintakykyyn?.....	19
5.4. Tulosten merkitys .....	20
5.5. Tutkimusten rajoitukset .....	20
6. YHTEENVETO .....	21
7. LÄHDELUETTELO .....	22

## 1. JOHDANTO

### 1.1. Tutkimuksen taustaa

Parodontiitti on hampaiden kiinnityskudosten sairaus, joka yhdistetään useisiin muihin sairauksiin, kuten diabetekseen, ateroskleroosiin, nivelreumaan sekä sydän- ja verisuonisairauksiin. Samanaikainen sairastuminen sydän- ja verisuonisairauksiin sekä suusairauksiin on merkittävän yleistä ja useat tutkimukset ovat esittäneet, että näiden sairauksien välillä on syy-seuraussuhde (Asai ym. 2015).

On kaksi syytä, miksi uskotaan, että parodontiitin ja sydän- ja verisuonisairauksien välillä on syy-seuraussuhde (Liu ym. 2019). Ensimmäinen on se, että potilaan systeeminen tulehdus pahenee, kun potilas sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa parodontiittia (Paraskevas, Huizinga, & Loos, 2008; Tonetti ym. 2007). Toinen syy on, että parodontiittiin liittyvät bakteerit voivat tunkeutua vaurioituneen kiinnityskudoksen läpi ja siirtyä verenkiertoon ja tämän jälkeen tunkeutua sydän- ja verisuonijärjestelmän kudoksiin (Liu ym. 2019).

Parodontiittiin liittyvät syventyneet ientaskut, jotka luovat mikrobeille anaerobisen kasvu ympäristön. Parodontiitin etenemisen kannalta tärkeimpiin patogeeneihin kuuluvat niin kutsutun punaisen kompleksin bakteerit (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ja *Treponema denticola*) ja *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Enersen ym. 2019). Edellä mainitut bakteerit kuuluvat anaerobeihin ja niitä on löydetty sellaisten potilaiden syventyneistä ientaskuista, joilla on todettu nopeasti etenevää hampaiston kiinnityskatoa (Enersen ym. 2019).

*Porphyromonas gingivalis* -infektion uskotaan olevan merkittävä etiologinen tekijä parodontiittiin rinnastettavien sydän- ja verisuonisairauksien kehittymisen kannalta. Koe-eläintutkimuksessa tutkittaviin hiiriin oli tartutettu *Porphyromonas gingivalis* -bakteeria, joka on yksi parodontiitin avainpatogeeneista (Hokamura ym. 2010). Tutkimuksessa todettiin vaurioituneissa verisuonten seinämissä intiman hyperplasiaa. *Porphyromonas gingivalis* -liittyviä molekyylejä todettiin tutkimuksessa DNA-sirutekniikalla vaurioituneiden verisuonten seinämistä.

Endoteelisolut säätelevät verisuonten laajenemista, tulehdusta ja solujen proliferaatiota parakriinisen viestinnän avulla (Reyes, Herrera, Kozarov, Rolda, & Progulske-Fox, 2013).

Parodontiitti on krooninen tulehdustila, joka nostaa C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja muiden tulehduksen välittäjäaineiden konsentraatiota (Paraskevas, Huizinga, & Loos, 2008). Lisäksi kohortti ja tapaus-verrokkitutkimukset ovat osoittaneet, että parodontiitilla on yhteys endoteelin dysfunktioon (Amar ym. 2003), ateroskleroosiin (Beck ym. 2001) ja lisääntyneeseen sydän- ja aivoinfarktin riskiin (Scannapieco, Bush, & Paju, 2003).

Krooniset parodontiitti-infektiot voivat epäsuorasti aiheuttaa endoteelin aktivaatiota tai toimintahäiriötä systeemisen tulehduksen kautta, mikä käy ilmi plasman kohonneista akuutin vaiheen proteiineista, esimerkiksi fibrinogeenistä (Reyes ym. 2013). Suun bakteerit voivat aiheuttaa endoteelin toimintahäiriötä invasoitumalla suoraan näihin soluihin (Reyes ym. 2013).

Verisuonen intima- ja mediakerrosten sileälihassolut voivat myös vaikuttaa verisuonten patologiaan erittämällä matriksin metalloproteinaaseja ja proliferoitumalla (Reyes ym. 2013). Parodontiittibakteerit voivat vaikuttaa näihin prosesseihin joko suoraan tunkeutumalla tai vaikuttamalla endoteelisoluihin, sileälihassoluihin, leukosyytteihin ja verihiutaleisiin tai epäsuorasti stimuloimalla parakriinisten tekijöiden vapautumista (Reyes ym. 2013).

## **1.2. Parodontiitin määritelmä**

Parodontiitin vaiheen, riskiluokan sekä diagnoosin kannalta tärkeimmät löydökset ovat ientaskujen taskusyvytydet, verenvuoto taskumittauksen yhteydessä (bleeding on probing eli BOP), kliininen kiinnityskato, horisontaalinen- ja vertikaalinen alveoliluukato, puuttuvat hampaat ja mahdolliset sairautta komplisoivat tekijät. Komplisoivista tekijöistä tutkitusti merkittäviä ovat tupakointi ja diabetes mellitus (Newman ym. 2014). Nykytiedon mukaan korostetaan paikallisia tekijöitä, kuten syventyneitä ientaskuja, kiinnityskudoksen katoa ja furkaleesioita.

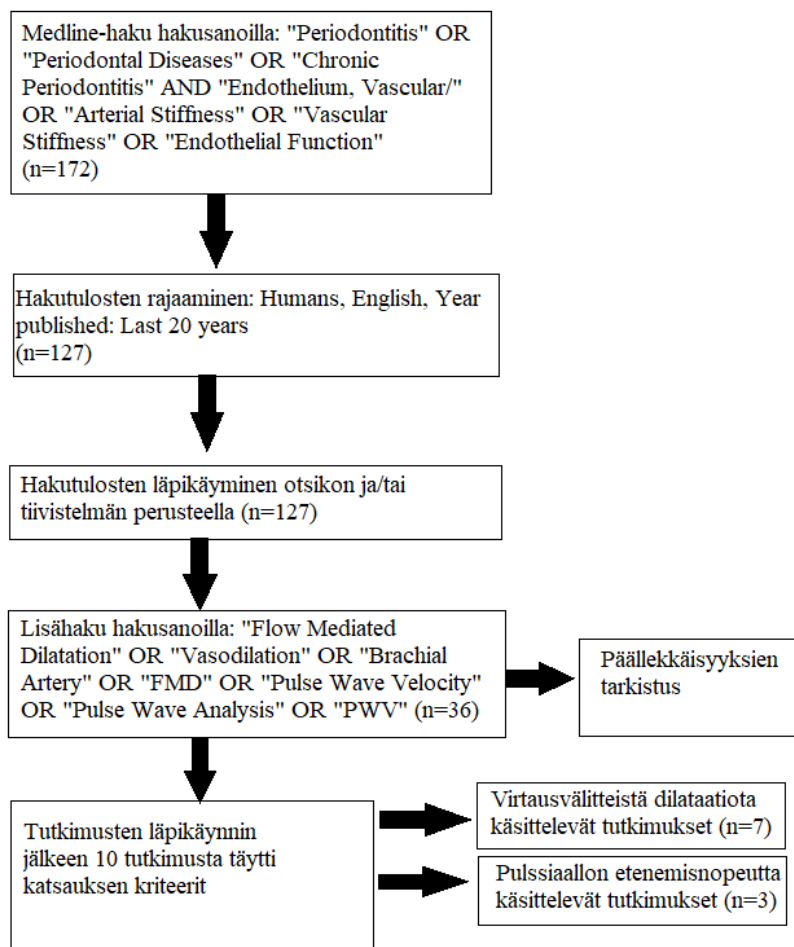
## **2. TAVOITE**

Tutkimuksen tavoitteena oli systemaattisesti arvioida tutkimusnäyttöä parodontiitin ja verisuonisairauksien yhteydestä. Toisena tavoitteena oli arvioida tutkimusnäyttöä parodontologisen hoidon vaikutuksesta endoteelin toimintakykyyn.

### 3. TIETOLÄHTEET

Lähdeaineiston etsimiseen käytettiin PubMed-, Medline- ja Scopus-tietokantoja. Lähdeaineisto rajattiin tutkimuksiin, joiden julkaisusta oli kulunut aikaa korkeintaan 20 vuotta ja kirjoituskielenä oli englanti. Katsaukseen valittiin tutkimukset, joissa tutkittiin endoteelin toimintakykyä tai verisuonten jäykkyyttä parodontiittia sairastavilla potilailla. Tutkimuksissa verisuonten jäykkyyttä ja endoteelin toimintakykyä mitattiin virtausvälitteisellä dilataatiolla (flow-mediated dilatation, FMD) ja pulssiaallon etenemisnopeudella (pulse wave velocity, PWV). Haussa käytettiin seuraavia hakusanoja: Periodontal Diseases OR Periodontitis OR Chronic Periodontitis AND Vascular stiffnes OR Arterial Stiffness OR Endothelium AND Pulse wave velocity OR Pulse wave Analysis OR PWV OR Flow mediated dilatation OR FMD OR Brachial Artery. Tutkimustyyppinä toimivat tapaus-verrokkitutkimukset, tapaustudkimukset sekä interventiotutkimukset. Tutkimusten valinnan eteneminen on havainnollistettu kuvassa 1 (Kaavakuva tutkimusten valinnasta).

Tutkimukseni on tyypiltään kirjallisuuskatsaus, jonka lähdeaineisto koostuu tutkimuksista, joissa on tutkittu parodontiitin vaikutusta verisuonten toimintakykyyn. Katsaukseen valitut tutkimukset ovat tapaus-verrokkitutkimuksia (Amar ym. 2003; Jockel-Schneider ym. 2014; Kapellas ym. 2014; Nicolosi ym. 2017; Punj, Shenoy, & Subramanyam, 2017), interventiotutkimuksia (Elter ym. 2006; Houcken ym. 2016; Mercanoglu ym. 2004; Seinost ym. 2005; Tonetti ym. 2007) ja tapaustudkimuksia (Kapellas ym. 2014).



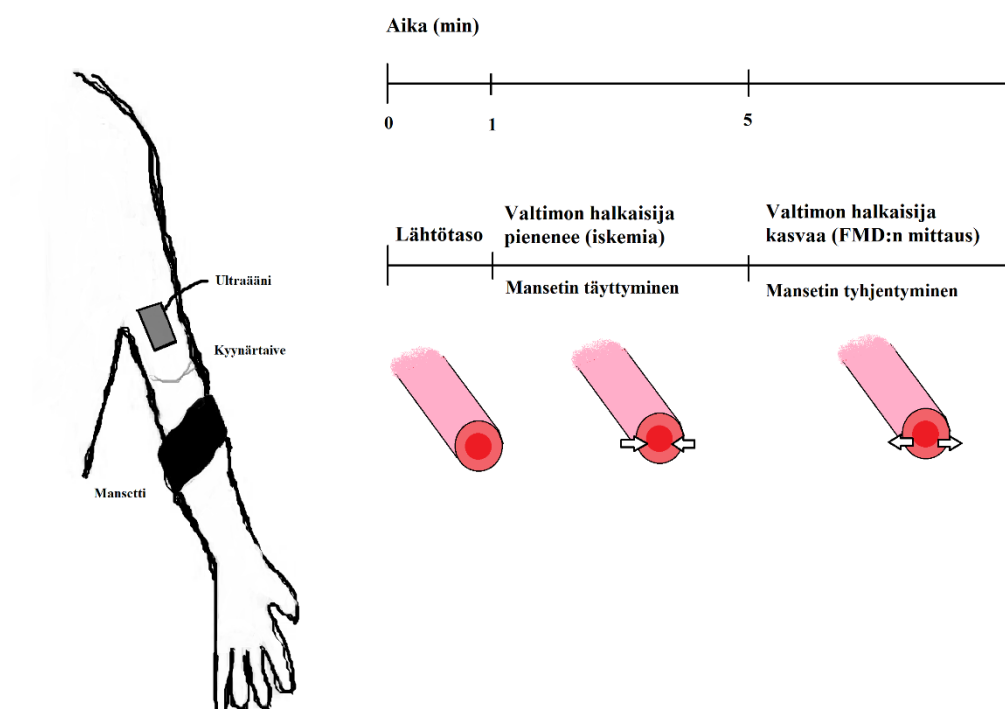
Kuva 1. Kaavakuva tutkimusten valinnasta

## 4. TULOKSET

### 4.1. Parodontitiitin vaikutus virtausvälitteiseen dilataatioon

Taulukkoon 1 on raportoitu tulokset tutkimuksista, joissa on tutkittu parodontiittia sairastavien potilaiden endoteelin toimintakykyä FMD:n avulla. FMD:n mittaamiseen käytettiin tutkimuksissa ultraäänikuvausta. Potilaiden käsivarren valtimoa kuvattiin pitkittäissuunnassa kyynärtaipeen yläpuolelta (Mercanoglu ym. 2004). Potilaiden käsivarteen asetettiin mansetti ja mansetin paine nostettiin ainakin 200 mmHg usean minuutin ajaksi (noin viiden minuutin), jotta käsivarteen saatiin hetkeksi iskemia. Tämän jälkeen mansetin painetta alettiin laskea ja valtimon läpimittaa mitattiin ultraäänikuvauksen avulla noin minuutin ajan, jolloin saatiin määriteltyä virtausvälitteinen eli endoteelistä

riippuva dilataatio (EDD). Virtausvälitteisen dilataation mittausta on havainnollistettu kuvassa 2. Osassa tutkimuksista kerättiin tuloksia myös endoteelistä riippumattomasta dilataatiosta (EID) eli nitroglyseriinivälitteisestä dilataatiosta (Mercanoglu ym. 2004; Seinost ym. 2005; Tonetti ym. 2007). Näissä tutkimuksissa potilaille annettiin nitroglyseriiniä sublinguaalisesti ja valtimon laajenemista seurattiin ja mitattiin ultraäänikuvauksen avulla. Katsauksen taulukoihin on raportoitu ainoastaan tutkimusten tilastollisesti merkittävät tulokset eli tulokset, joiden p-arvo  $\leq 0,05$ . Tämän vuoksi ainoastaan tutkimuksen Mercanoglu ym. 2004 EID tulokset on raportoitu taulukkoon 1. FMD tai EDD arvot kuvaavat verisuonten laajenemista prosentteina lepotilaan verrattuna. Korkeammat arvot viittaavat tehokkaampaan endoteelifunktioon, koska endoteeli säätelee verisuonten läpimittaa verenpaineen mukaan.



Kuva 2. Virtausvälitteisen dilataation (FMD:n) mittaus



Taulukko 1. Parodontiitin vaikutus virtausvälitteiseen dilataatioon.

Lähde	Tutkimusas etelma	Potilaat	Tilastollisesti merkittävät mittaustulokset	Tutkittava ryhmä	Kontrolliryhmä	Tulokset	Tilastollinen merkitsevyys (P-arvo)
(Amar ym. 2003)	Tapaus- verrokkitutk imus	- 26 potilasta, jolla pitkälle edennyt parodontiitti - 29 kontrollia	- Virtausvälitteinen dilataatio (FMD) - C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus (CRP)	- <b>FMD = 7,8 ± 4,6 %</b> - CRP = 2,3 ± 2,3 mg/L	- <b>FMD = 11,7 ± 5,3 %</b> - CRP = 1,0 ± 1,0 mg/L	Tutkittavalla ryhmällä oli merkittävästi matalampi FMD ja korkeammat CRP-arvot, kuin kontrolliryhmällä. ä.	- FMD = 0,005 - CRP = 0,03
(Elter ym. 2006)	Interventiot utkimus	- 22 parodontiittipotilaall e suoritettiin parodontologinen hoito ja seurattiin hoidon vaikutusta endoteelin toimintakykyyn	- Virtausvälitteinen dilataatio (FMD) poolattu lähtöarvo → hoidon jälkeinen arvo - Mediaani interleukiini 6 (IL- 6) poolattu lähtöarvo → hoidon jälkeinen arvo	- <b>Poolatun lähtöarvon FMD = 8,6 ± 4,7 %</b> - <b>FMD hoidon jälkeen = 10,2 ± 3,9 %</b> - Poolatun lähtöarvon mediaani IL-6 = 1,7 ± 1,5 pg/ml - Mediaani IL-6 hoidon jälkeen = 1,1 ± 1,3 pg/mL	- Ei kontrolliryhmää	Potilaiden FMD parani merkittävästi ja mediaani IL-6 väheni merkittävästi. Lisäksi ≥5 mm taskujen osuus ja keskimääräinen taskusyvyys vähenivät.	- FMD poolattu lähtöarvo → hoidon jälkeinen arvo = 0,034 - Mediaani IL-6 poolattu lähtöarvo → hoidon jälkeinen arvo = 0,032
(Mercano glu ym. 2004)	Interventiot utkimus	- 28 kroonista parodontiittipotilast a - 26 kontrollia	- Endoteeli riippuvain en dilataatio (EDD) - Endoteelistä riippumaton (nitrovälitteinen) dilataatio (EID)	- <b>EDD ennen parodontologis ta hoitoa = 8,4 ± 4,0 %</b> - <b>EDD hoidon jälkeen = 17,7 ± 5,7 %</b> - EID ennen parodontologist a hoitoa = 13,3 ± 6,3 % - EID hoidon jälkeen = 24,9 % ± 7,3 %	- <b>EDD = 19,4 % ± 8,1 %</b> - EID = 29,5 % ± 10,0 %	EDD ja EID olivat merkittävästi huonommat parodontiittipoti lailla kontrolliryhmää n verrattuna. EDD ja EID arvot paranivat merkittävästi parodontiittipoti lailla parodontologise n hoidon jälkeen.	- EDD ryhmien välillä = <0,0001 - EID ryhmien välillä = <0,0001 - EDD ennen hoitoa → hoidon jälkeen = <0,0001 - EID ennen hoitoa → hoidon jälkeen = <0,0001

(Nicolosi ym. 2017)	Tapaus-verrokkitutkimus	- 15 vakavaa parodontiittia sairastavaa - 25 kontrollia	- Lentaskusvyvyys - Kiinnitystaso (CAL) - Verisuonen elastinen kerroin (EM) - Verisuonen $\beta$ -jäykkyys indeksi ( $\beta$ SI) - <b>Endoteelifunktio (EF) = Virtausvälitteinen dilataatio</b>	- Lentaskusvyvyys = $2,53 \pm 1,30$ mm - CAL = $4,80 \pm 2,00$ mm - EM = $48,33 \pm 12,53$ Pa - $\beta$ SI = $4,21 \pm 1,03$ - <b>EF = <math>16,13 \pm 5,02</math> %</b>	- Lentaskusvyvyys = $1,25 \pm 0,51$ mm - CAL = $1,72 \pm 0,93$ mm - EM = $38,86 \pm 7,69$ Pa - $\beta$ SI = $3,64 \pm 1,02$ - <b>EF = <math>22,76 \pm 4,50</math> %</b>	Verisuonten jäykkyyttä kuvaavat arvot ja endoteelifunktiot olivat huonommat parodontiittia sairastavalla ryhmällä ja korreloivat kohtalaisesti kliinisen kiinnitystason kanssa. - Korrelaatiot: • EM ja CAL $r = 0,58$ ( $p < 0,001$ ) • $\beta$ SI ja CAL $r = 0,66$ ( $p < 0,001$ ) • EF ja CAL $r = 0,59$ ( $p < 0,001$ )	- Lentaskusvyvyys = $0,02$ - CAL = $0,001$ - EM = $0,005$ - $\beta$ SI = $0,004$ - EF = $0,0003$
(Punj ym. 2017)	Tapaus-verrokkitutkimus	- 120 potilasta jaettiin kolmeen ryhmään • Parodontologisesti terveet (kontrolliryhmä) • Kroonista parodontiittia sairastavat (CP-ryhmä) • Sydäninfarktipotilaat (MI-ryhmä)	- Virtausvälitteinen dilataatio (FMD)	CP-ryhmä: - <b>FMD keskihajonta (mediaani) = <math>2,29 \pm 5,86</math> % (<math>2,41</math> %)</b>  MI-ryhmä: - <b>FMD keskihajonta (mediaani) = <math>2,40 \pm 6,84</math> % (<math>2,78</math> %)</b>	- <b>FMD keskihajonta (mediaani) = <math>2,66 \pm 8,55</math> % (<math>10,91</math> %)</b>	- FMD-arvot olivat merkittävästi huonommat CP- ja MI-ryhmällä kontrolliryhmään verrattuna. FMD-arvot CP- ja MI-ryhmien välillä eivät olleet tilastollisesti merkittävät.	- FMD Kontrolliryhmä vs CP-ryhmä = $< 0,001$ - FMD Kontrolliryhmä vs MI-ryhmä = $< 0,001$ - FMD CP-ryhmä vs MI-ryhmä = $0,67$ (NS)
(Seinost ym. 2005)	Interventiotutkimus	- 30 vakavaa parodontiittipotilasta - 31 kontrollia	- Virtausvälitteinen dilataatio (FMD) - Tutkittavan ryhmän C-reaktiivinen proteiini (CRP)	- <b>FMD ennen parodontologista hoitoa = <math>6,1 \pm 4,4</math> %</b> - <b>FMD hoidon jälkeen = <math>9,8 \pm 5,7</math> %</b> - CRP ennen hoitoa = $1,1 \pm 1,9$ mg/L - CRP hoidon jälkeen = $0,8 \pm 0,8$ mg/L	- <b>FMD = <math>8,5 \pm 3,4</math> %</b>	Tutkittavan ryhmän FMD arvot olivat ennen parodontologista hoitoa merkittävästi huonommat, kuin kontrolliryhmällä. FMD arvot paranivat merkittävästi hoidon jälkeen. CRP-arvot pienenevät tutkittavalla ryhmällä merkittävästi hoidon jälkeen. Endoteelistä riippumattomassa eli nitrovälitteisessä dilataatiossa ei havaittu merkittävää eroa ryhmien välillä.	- FMD ryhmien välillä = $0,002$ - FMD ennen hoitoa $\rightarrow$ hoidon jälkeen = $0,003$ - CRP ennen hoitoa $\rightarrow$ hoidon jälkeen = $0,026$

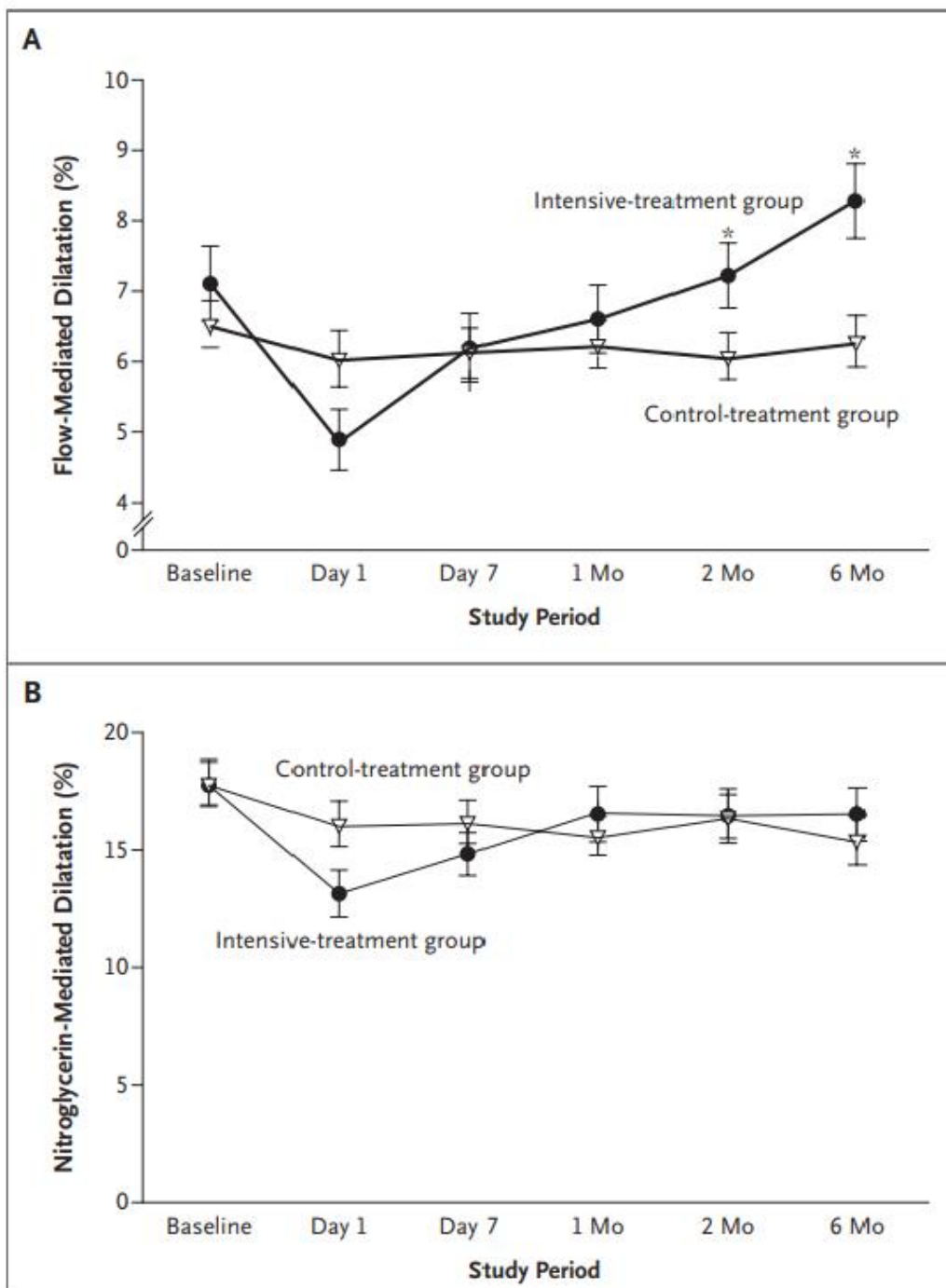
Tonetti ym. 2007	Interventiot tutkimus	- 120 vakavaa parodontiittipotilasta • 61 tarjottiin tehostettua parodontologista hoitoa • 59 tarjottiin tavanomaista parodontologista hoitoa (Kontrollihoitoryhmä) - Potilaiden kardiovaskulaarisia- ja tulehdusvälittäjäaine arvoja seurattiin ja verrattiin alkutilanteessa, sekä 24 tunnin, viikon, 30 vuorokauden, 60 vuorokauden ja puolen vuoden jälkeen hoidon aloituksesta - 30 parodontiittipotilaan virtausvälitteisen dilataation (FMD) arvoja verrattiin 31 parodontologisesti terveen kontrollin kanssa	<b>Kardiovaskulaaria rvot:</b> - Virtausvälitteinen dilataatio (FMD) <b>Tulehdusvälittäjäa ine arvot:</b> - C-reaktiivinen proteiini (CRP) - Interleukiini-6 (IL-6) <b>Lisäksi:</b> - E-selektiini - von Willebrand tekijä (vWF)	<b>Tehostettua parodontologista hoitoa saava ryhmä:</b> - FMD (%) • Alussa = $7,1 \pm 4,2$ - CRP (mg/L) • Alussa = $2,5 \pm 2,7$ - IL-6 (pg/ml) • Alussa = $2,4 \pm 5,4$ - E-selektiini (ng/ml) • Alussa = $19,6 \pm 14,0$ - vWF (IU/ml) • Alussa = $0,90 \pm 0,19$	<b>Kontrollihoitoryhmä</b> - FMD (%) • Alussa = $6,5 \pm 2,6$ - CRP (mg/L) • Alussa = $3,8 \pm 5,3$ - IL-6 (pg/ml) • Alussa = $2,1 \pm 3,9$ = - E-selektiini (ng/ml) • Alussa = $20,3 \pm 13$ - vWF (IU/ml) • Alussa = $0,87 \pm 0,16$	- 24 tuntia hoidon jälkeen FMD oli merkittävästi alhaisempi tehohoitoryhmällä - 60 vuorokautta ja puoli vuotta hoidon jälkeen FMD oli merkittävästi korkeampi tehostettua parodontologista hoitoa saavalla ryhmällä. Absoluuttinen ero FMD: 60 vuorokauden jälkeen = $0,9 \%$ ja puolen vuoden jälkeen = $2,0 \%$	- FMD ryhmien välillä 24 tuntia hoidon jälkeen = $0,002$ - CRP, IL-6, E-selektiini ja vWF ryhmien välillä 24 tuntia hoidon jälkeen = $<0,05$ - FMD:n absoluuttinen ero ryhmien välillä 60 vuorokautta hoidon jälkeen = $0,02$ - FMD:n absoluuttinen ero ryhmien välillä puoli vuotta hoidon jälkeen = $<0,001$
------------------	-----------------------	---	---	---	---	--	---

Tutkimusten tulokset osoittavat, että parodontiittia sairastavilla potilailla oli merkittävästi huonommat FMD arvot kuin terveillä kontrolleilla ja siten huonompi endoteelifunktio. Punjin tutkimuksessa (2017) todettiin, että kroonista parodontiittia sairastavien ja sydäninfarktipotilaiden endoteelifunktio on kontrolliryhmään verrattuna merkittävästi huonompi ( $P < 0,001$ ). Parodontiitti- ja sydäninfarktiryhmän endoteelifunktio ei eronnut merkittävästi ( $P = 0,67$ ).

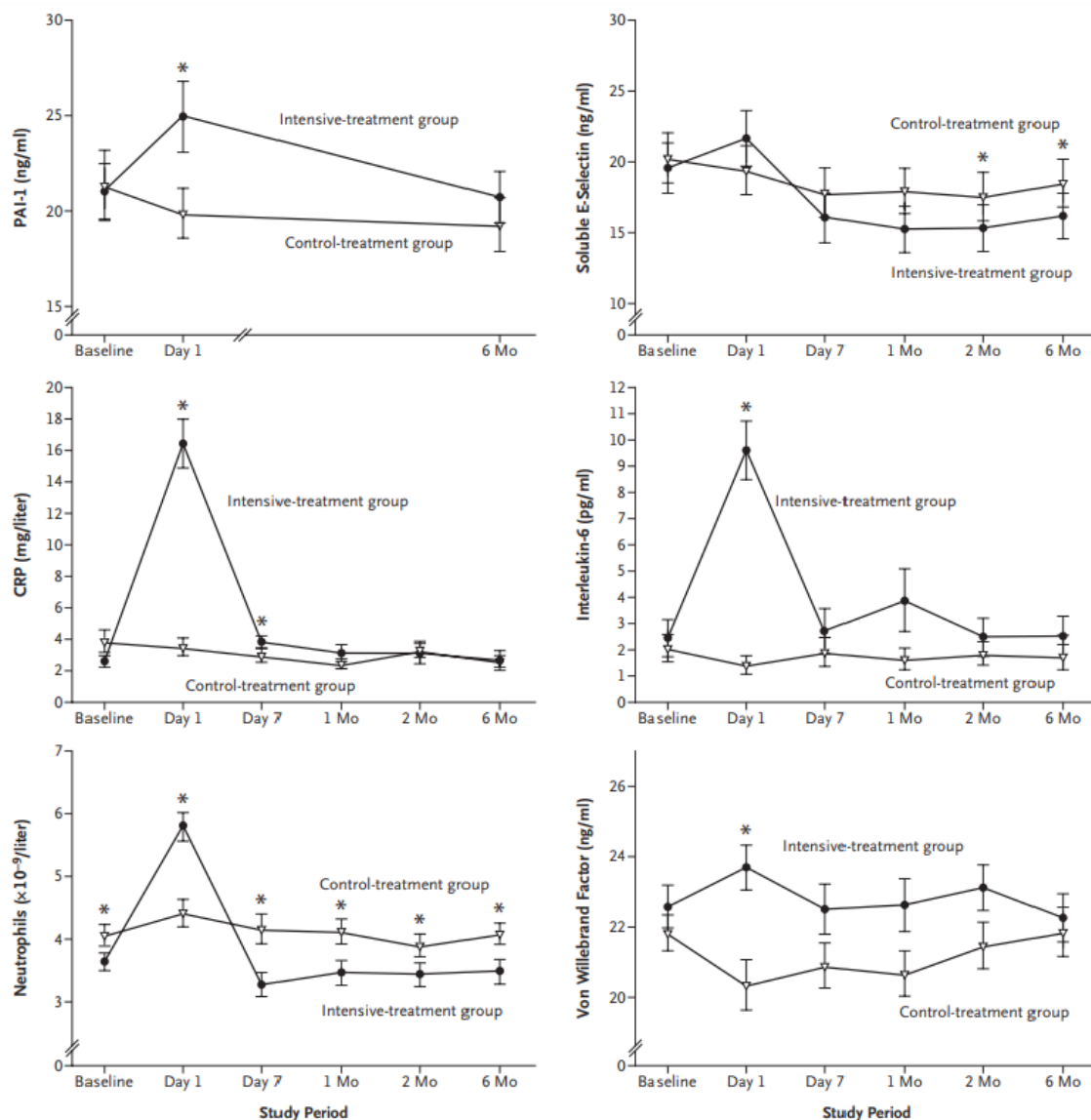
Interventiotutkimuksissa (Elter ym. 2006; Mercanoglu ym. 2004; Seinost ym. 2005; Tonetti ym. 2007) parodontologinen hoito paransi parodontiittipotilaiden FMD-arvoja merkittävästi ( $P = 0,034$ ,  $<0,0001$  ja  $0,003$ ). Osa interventiotutkimuksista tutki myös hoidon vaikutusta EID-arvoihin (Mercanoglu ym. 2004; Seinost ym. 2005; Tonetti ym. 2007), mutta ainoastaan yhdessä tutkimuksessa (Mercanoglu ym. 2004) EID arvot paranivat merkittävästi parodontologisen hoidon jälkeen.

Tonettin tutkimuksessa (2007) parodontiittipotilaat jaettiin kahteen ryhmään: Tehostetun parodontologisen hoidon ryhmään ja kontrolliryhmään. Kontrolliryhmän potilaat saivat

tavanomaista parodontologista hoitoa. Tutkimuksessa seurattiin näiden ryhmien FMD-arvoja puolen vuoden ajan. Vuorokauden kuluttua hoidosta molempien ryhmien FMD-arvot huononivat, mutta tehostetun parodontologisen hoidon ryhmän FMD-arvot olivat merkittävästi huonommat kuin kontrolliryhmällä ( $P = 0,002$ ). Viikon kuluttua hoidon aloituksesta tehostetun parodontologisen hoidon ryhmän ja kontrolliryhmän arvot olivat lähes yhtä suuret. Kahden ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta tehostetun parodontologisen hoidon ryhmän FMD arvot olivat merkittävästi paremmat, kuin kontrolliryhmän ( $P = 0,02$  ja  $<0,001$ ). Huomioitavaa on myös se, että tehostetun parodontologisen hoidon ryhmän FMD arvot paranivat lähtötilannetta paremmaksi kahden ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta, kun taas kontrolliryhmän arvot eivät parantuneet seurantajakson aikana ollenkaan. (Kuva 3: Virtaus- ja nitroglyseriinivälitteisen dilataation vertailu tehostettua parodontologista hoitoa saavan ryhmän ja kontrolliryhmän välillä). Kuvassa 4 on kuvattu Tonettin tutkimuksen (2007) tutkittavien ryhmien tulehdusvälittäjäaineiden määrä puolen vuoden seurantajakson aikana. Kuvassa havaitaan, että muun muassa IL-6:n, CRP:n ja neutrofiilien määrät kasvoivat tehostettua parodontologista hoitoa saavalla ryhmällä merkittävästi hoidon jälkeisen vuorokauden aikana, mutta laskivat nopeasti ensimmäisen vuorokauden jälkeen. IL-6:n ja CRP:n määrät eivät kuitenkaan laskeneet seurantajakson aikana lähtötason alapuolelle.



Kuva 3. Virtaus- ja nitroglyseriinivälitteisen dilataation vertailu tehostettua parodontologista hoitoa saavan ryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Lähde: Tonetti, M. S., D'Aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., Deanfield, J. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 356(9), 911-920.



Kuva 4. Verenkierron biomarkkereiden vertailu tehostettua parodontologista hoitoa saavan ryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Lähde: Tonetti, M. S., D'Aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., Deanfield, J. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 356(9), 911-920.

## 4.2. Parodentiitin vaikutus pulssiaallon etenemisnopeuteen

Taulukkoon 2 on raportoitu tulokset niistä tutkimuksista, joissa on tutkittu PWV:tä parodentiittia sairastavilla potilailla. PWV mitataan m/s ja se lasketaan mittaamalla aikaero (ms) ensimmäisen pulssiaallon alkamisen ja heijastuvan pulssiaallon alkamisen välillä (Jockel-Schneider ym. 2014). Jockel-Schneiderin tutkimuksessa (2014) PWV on mitattu kaulan (jugulum) ja häpyliitoksen (symphysis) väliltä. PWV arvot kuvaavat verisuonten jäykkyyttä. Korkeammat PWV arvot viittaavat jäykempiin verisuonten seinämiin ja heikompaan endoteelin toimintakykyyn, koska pulssiaalto etenee nopeammin verisuonissa, jotka eivät laajene hyvin verenpaineen kasvaessa. Pulssiaallon etenemisnopeus on siis kääntäen verrannollinen verisuonen läpimittaan.

Tapaus-verrokkitutkimuksissa (Houcken ym. 2016 ja Jockel-Schneider ym. 2014) havaittiin, että PWV arvot olivat merkittävästi suuremmat parodentiittia sairastavilla, kuin terveillä kontrolleilla ( $P = 0,029$  ja  $0,00004$ ). Lisäksi Houckenin tutkimuksessa (2016) tutkittiin parodontologisen hoidon vaikutusta systoliseen verenpaineeseen 45:lle parodentiittia sairastavalla potilaalla. Kuusi kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen tutkitun ryhmän systolinen verenpaine oli madaltunut merkittävästi ( $P = 0,040$ ).

Kapellasin tutkimuksessa (2014) tutkittiin pulssiaallon etenemisnopeutta suhteessa potilaiden syventyneiden ientaskujen määrään. Tutkimuksessa havaittiin korkeammat PWV-arvot potilailla, joilla oli enemmän syventyneitä ientaskuja ( $P = 0,001$ ). Tutkimusaineisto koostui henkilöistä, jotka kuuluivat Australian alkuperäisväestöön ja joilla oli diagnosoitu parodentiitti.

Taulukko 2. Parodontiitin vaikutus pulssiaallon etenemisnopeuteen.

Lähde	Tutkimusasetelma	Potilaat	Tilastollisesti merkittävimmät mittaustulokset	Tutkittava ryhmä	Kontrolliryhmä	Tulokset	Tilastollinen merkitsevyys (P-arvo)
Houcken ym. 2016	Tapaus-verrokkitutkimus/Interventiotutkimus	- 57 parodontiittipotilasta - 48 kontrolliryhmä - Lisäksi 45 potilaan kardiologisia tuloksia seurattiin 6 kuukautta parodontologisen hoidon jälkeen	- Pulssiaallon etenemisnopeus (PWV) - Seuratun ryhmän Systolinen verenpaine (SBP)	- <b>PWV = 8,01 ± 0,20</b>  - Seuratun ryhmän SBP ennen hoitoa = 119,8 ± 14,6mmHg Hoidon jälkeen = 116,9 ± 15,1 mmHg	- <b>PWV = 7,36 ± 0,22 m/s</b>	Tutkittavalla ryhmällä oli merkittävästi korkeammat PWV-arvot. Seuratun ryhmän PWV-arvot eivät vähentyneet merkittävästi (p=0,13) hoidon jälkeen, mutta SBP-arvot vähenivät	- PWV ryhmien välillä = 0,029 - Seuratun ryhmän SBP = 0,040
Jockel-Schneider ym. 2014	Tapaus-verrokkitutkimus	- 92 vaikeaa parodontiittipotilasta - 66 parodontologisesti terveitä kontrolleja	-Pulssiaallon etenemisnopeus (PWV) - Aortan augmentaatioindeksi (AIx) - Pulssipaineen amplifikaatio (PPA)	- <b>PWV = 10,4 ± 5,8 m/s</b> - AIx = 23,7 ± 8,3 % -PPA = 1,1 ± 0,1	- <b>PWV = 9,9 ± 8,8 m/s</b> - AIx = 19,1 ± 10,6 % -PPA = 1,2 ± 0,2	Tutkittavalla ryhmällä merkittävästi korkeammat PWV- ja AIx-arvot, sekä matalimmat PPA-arvot	-PWV ryhmien välillä = 0,00004 - AIx ryhmien välillä = 0,0049 - PPA ryhmien välillä= 0,028
Kapellas ym. 2014	Tapaustutkimus	- 269 Australian alkuperäisväestöön kuuluvaa, parodontiittia sairastavaa aikuista - Tutkittava väestö jaettiin ≥4mm taskujen esiintyvyyden mukaan kvartiileiksi	- Pulssiaallon etenemisnopeus (PWV)	- <b>PWV Alin kvartiili = 7,81 ± 0,16 m/s</b> - <b>PWV Toiseksi alin kvartiili = 8,22 ± 0,14 m/s</b> - <b>PWV Toiseksi ylin kvartiili = 8,51 ± 0,15 m/s</b> - <b>PWV Ylin kvartiili = 8,62 ± 0,17 m/s</b>	- Ei kontrolliryhmää	PWV arvot kasvoivat merkittävästi syventyneiden ientaskujen määrän kasvaessa	- PWV arvo suhteessa syventyneiden ientaskujen määrään = 0,001



## 5. POHDINTA

### 5.1. Tutkimusten potilasvalintakriteerit

#### 5.1.1. *Parodontiitin vaikutus virtausvälitteiseen dilataatioon*

Tarkasteltaessa potilaiden valintakriteereitä katsaukseen valituista tutkimuksista, havaitaan, että suurimmassa osassa tutkimuksista valintakriteerit olivat melko tiukat.

Tutkimuksissa, joissa tutkittiin endoteelifunktiota FMD mittausten avulla, tiukat potilasvalintakriteerit toteutuivat useissa tutkimuksissa (Amar ym. 2003; Punj ym. 2017; Seinost ym. 2005; Tonetti ym. 2007). Tutkimuksiin ei hyväksytty potilaita, joilla oli todettu sydän- ja verisuonisairauksia, diabetestä tai muita yleissairauksia. Lisäksi tutkimuksiin ei hyväksytty potilaita, jotka olivat saaneet parodontologista hoitoa kuuden kuukauden aikana tai antibiootti- tai tulehduskipulääkitystä kolmen kuukauden aikana. Tonettin tutkimukseen (2007) ei hyväksytty myöskään potilaita, joilla oli säännöllisiä lääkityksiä. Lisäksi Amarin (2003) ja Punjin (2017) tutkimuksiin ei hyväksytty tupakoivia potilaita. Punjin tutkimukseen (2017) ei myöskään hyväksytty raskaana olevia tai imettäviä potilaita. Mercanoglun tutkimuksen (2004) potilasvalintakriteerejä voidaan myös pitää tiukkoina, koska tähän tutkimukseen ei hyväksytty potilaita, joilla oli todettu yleissairauksia tai potilaita, jotka olivat saaneet antibioottilääkitystä viimeisen kolmen kuukauden aikana. Lisäksi tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli todettu ääreisvaltimotauti (Peripheral arterial disease, PAD). Potilailta mitattiin paastoverensokeri-, kolesterolin ja triglyseriditasot. Mercanoglun tutkimuksen (2004) potilailta selvitettiin perhehistoriasta sydän- ja verisuonisairaudet, diabetes ja tupakointi.

Elterin tutkimuksen (2006) potilaiden valintakriteerejä voidaan pitää väljinä, kun kriteerejä verrataan muihin tutkimuksiin. Tutkimukseen ei kuitenkaan hyväksytty raskaana olevia, diabetestä, sydän- ja verisuonisairauksia tai verenvuototautia sairastavia, aivoinfarktipotilaita, eikä myöskään potilaita, joilla oli korkea verenpaine tai verenpainelääkitys. Poissulkevista kriteereistä puuttuivat tutkimusta ennen tehty parodontologinen hoito, antibiootti- tai anti-inflammatoriset lääkitykset, muut yleissairaudet ja tupakointi. Koska tutkimus käsittelee parodontiitin hoidon vaikutusta verisuonten toimintakykyyn parodontiittipotilailla, tulisi henkilöt, joilla on verisuonten toimintakykyyn vaikuttavia lääkityksiä ja sairauksia sulkea pois tutkimuksesta.

Myös Nicolosin tutkimuksen (2017) potilaiden valintakriteerejä voidaan pitää väljinä, kun kriteerejä verrataan muihin tutkimuksiin. Poissulkevia tekijöitä olivat sydän- ja verisuonisairaudet, vasodilatoiva lääkitys, sekä kalsiumkanavan estäjät ja angiotensiini-konvertaasietsyymien inhibiittorit. Tutkimus oli tosin tapaus-verrokkitutkimus, eikä siinä tutkittu parodontologisen hoidon vaikutusta verisuonten toimintakykyyn. Poissulkevissa tekijöissä keskityttiin ainoastaan verisuonten toimintakykyä madaltaviin tai parantaviin tekijöihin. Poissulkevista tekijöistä puuttuu kuitenkin esimerkiksi korkeat kolesteroliarvot ja mahdollinen kolesterolilääkitys, jotka voivat toimia sekoittavina tekijöinä.

### ***5.1.2. Parodontitiitin vaikutus pulssiaallon etenemisnopeuteen***

Katsaukseen löytyi hakukriteerien perusteella ainoastaan kolme tutkimusta. Jockel-Schneiderin tutkimuksen (2014) potilaiden valintakriteerejä voidaan pitää tiukkoina, kun kriteerejä verrataan kahteen muuhun tutkimukseen. Tutkimukseen ei hyväksytty alle 18-vuotiaita, potilaita, joilla oli alle 10 omaa hammasta, raskaana olevia tai imettäviä, infektioita sairastavia, potilaita, jotka olivat saaneet systemaattista parodontologista hoitoa viimeisen viiden vuoden aikana, eikä potilaita, jotka olivat saaneet antibioottihoitoa viimeisen kuuden kuukauden aikana. Lisäksi tutkimukseen ei hyväksytty potilaita, joilla oli laajasti karioituneet hampaat, todettu eteisvärinä, vakava läppävika tai potilaita, jotka olivat älyllisesti kykenemättömiä ymmärtämään tutkimuksen tavoitteita.

Myös Houckenin tutkimuksen (2016) potilaiden valintakriteerejä voidaan pitää tiukkoina. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jos heillä oli joitain muita sairauksia kuin parodontiitti (esim. diabetes, reuma, infektio, korkea verenpaine tai painoindeksi yli 35 kg/m<sup>2</sup>). Tutkimukseen ei myöskään hyväksytty potilaita, jotka saivat antibioottihoitoa tai tulehduskipulääkitystä. Lisäksi tutkimukseen ei hyväksytty alle 18-vuotiaita tai raskaana olevia.

Kapellasin tutkimuksen (2014) potilaiden valintakriteerit olivat poikkeavat, koska tutkittavat henkilöt olivat Australian alkuperäisväestöä. Potilaiden hampaiston ja yleisterveyden kannalta valintakriteerit olivat melko tiukat. Tutkimukseen ei hyväksytty potilaita, joilla oli alle viisi omaa hammasta, alle 18-vuotiaita, raskaana olevia, sydän- ja verisuonisairauksia sairastavia (lukuun ottamatta rasitusrintakipua sairastavia), eikä reumakuumeita sairastavia. Lisäksi tutkimukseen ei hyväksytty potilaita, jotka olivat saaneet parodontologista hoitoa

viimeisen kuuden kuukauden aikana, potilaita, jotka tarvitsivat antibioottiprofylaksiaa, eikä potilaita, joilla oli endodonttinen tai orofakiaalinen infektiio.

## **5.2. Onko parodontiitin hoidolla vaikutusta verisuonten toimintakykyyn?**

Interventiotutkimusten tulosten mukaan parodontiitin hoidolla vaikuttaisi olevan positiivinen vaikutus virtausvälitteiseen dilataatioon eli endoteelistä riippuvaiseen dilataatioon. Tonettin interventiotutkimuksessa (2007) havaittiin, että tehostettu parodontologinen hoito huononsi vakavaa parodontiittia sairastavien virtausvälitteistä dilataatiota enemmän kuin tavanomainen parodontologinen hoito ensimmäisten päivien ja viikkojen jälkeen. Tutkimuksen aineisto oli melko homogeeninen ja tutkittavien lukumäärä melko korkea. Syynä tehostetun parodontologisen hoidon ryhmän huonommille tuloksille voi olla hoidon jälkeinen bakteremia. Tehostettua parodontologista hoitoa saavan ryhmän hoito kohdistui todennäköisesti syvemmälle parodontaalikudokseen, jolloin bakteremian riski oli ryhmän potilailla suurempi kuin kontrolliryhmän. Bakteremia lisää verisuonten seinämien infektioriskiä, joka heikentää endoteelifunktiota. Tutkimustulokset kuitenkin osoittivat, että tehostettua parodontologista hoitoa saavien potilaiden endoteelifunktio parani kahden ja kuuden kuukauden jälkeen lähtötilannetta paremmaksi. Kontrolliryhmän endoteelifunktio ei parantunut merkittävästi seuranta-ajan lopussa. Tuloksista voidaan päätellä, että tehostetulla parodontologisella hoidolla voi olla positiivinen vaikutus endoteelifunktioon ja verisuonten toimintakykyyn vakavaa parodontiittia sairastavilla potilailla. Myös muut interventiotutkimusten tulokset tukevat teoriaa, sillä kaikissa tutkimuksissa parodontiittia sairastavien potilaiden FMD-arvot paranivat hoidon jälkeen. Tutkimustuloksia tarkasteltaessa tulee kuitenkin huomioida, että lukuun ottamatta tutkimuksia Tonetti ym. 2007 ja Punj ym. 2017 tutkimusten potilasmäärät olivat melko pieniä.

Tonettin (2007) ja Mercanoglun (2004) tutkimuksissa tutkittiin myös endoteelistä riippumatonta eli nitroglyseriinivälitteistä dilataatiota. Tonettin tutkimuksessa (2007) todettiin, että parodontologisella hoidolla ei ole merkittävää vaikutusta nitroglyseriinivälitteiseen dilataatioon. Mercanoglun tutkimuksessa (2004) taas todettiin, että hoidolla on merkittävä positiivinen vaikutus nitroglyseriinivälitteiseen dilataatioon. Tutkimusten tuloksia tarkastellessa on huomioitava, että tutkittavien potilaiden lukumäärä on suuri ja valintakriteerit ovat melko tiukat Tonettin tutkimuksessa (2007), kun taas Mercanoglun tutkimuksessa (2004) tutkittavien potilaiden lukumäärä on vähäinen. Tonettin

tutkimuksen (2007) näyttö tukee teoriaa, että parodontologisella hoidolla ei ole merkittävää vaikutusta nitroglyseriinivälitteiseen dilataatioon. Nitroglyseriinin vaikutukset kohdistuvat verisuonten sileälihassoluihin, mutta eivät endoteelisoluihin. Tonettin tutkimuksen (2007) tulokset viittaavat siihen, että parodontologisella hoidolla on merkittävä vaikutus endoteelifunktioon, mutta ei kovin merkittävää vaikutusta verisuonten sileälihassolujen funktioon.

Pulssiaallon etenemisnopeutta tutkivien tutkimusten tulokset tukevat teoriaa, että parodontiittia sairastavilla on korkeampi sydän- ja verisuonisairauksien sekä korkean verenpaineen riski. Tutkimuksissa parodontiittipotilailla todettiin korkeammat mittaustulokset pulssiaallon etenemisnopeudessa, mikä on merkki verisuonten heikommasta elastisuudesta. Houckenin tutkimuksessa (2016) havaittiin myös, että parodontiittia sairastavien potilaiden systolinen verenpaine madaltui merkittävästi parodontologisen hoidon jälkeen. On kuitenkin huomioitava, että myös näiden tutkimusten potilasmäärät olivat melko pieniä lukuun ottamatta Kapellasin tutkimusta (2014), jossa tutkimus kohdistui Australian alkuperäisväestöön.

#### **5.4. Tulosten merkitys**

Virtausvälitteistä dilataatiota mittaavien tutkimusten (Amar ym. 2003, Elter ym. 2006, Mercanoglu ym. 2004, Nicolosi ym. 2017, Punj ym. 2017, Seinost ym. 2005 ja Tonetti ym. 2007) tulokset tukevat teoriaa, että keskivaikeaa ja vakavaa parodontiittia sairastavilla on heikentynyt endoteelifunktio ja sitä kautta heikentynyt verisuonten toimintakyky. Lisäksi pulssiaallon etenemisnopeutta mittaavien tutkimusten (Houcken ym. 2016, Jockel-Schneider ym. 2014 ja Kapellas ym. 2014) tulokset osoittavat, että parodontiittia sairastavien verisuonten elastisuus on heikentynyt, mikä liittyy potilaiden kohonneeseen verenpaineeseen. Interventiotutkimusten tulokset antavat viitteitä siitä, että varsinkin tehostetulla parodontologisella hoidolla on positiivinen vaikutus endoteelifunktioon ja verisuonten elastisuuteen.

#### **5.5. Tutkimusten rajoitukset**

Tällä kirjallisuuskatsauksella on joitakin rajoituksia. Katsaukseen valituissa tutkimuksissa havaittiin joitakin eroja parodontiitin määrittelyssä ja potilaiden valintakriteereissä. Lisäksi katsaukseen valittiin yksi tutkimus, jossa tutkittiin ainoastaan Australian alkuperäisväestöä

(Kapellas ym. 2014). Lopuksi katsaukseen valittujen tutkimusten kokonaismäärä on varsin pieni, joten tulosten tulkinnassa on noudatettava varovaisuutta.

## 6. YHTEENVETO

Nykyisten tutkimustulosten mukaan parodontiittia sairastavilla potilailla vaikuttaisi olevan heikompi endoteelifunktio kuin parodontologisesti terveillä henkilöillä. Riittävän tehokas parodontologinen hoito todennäköisesti vähentää potilaiden tulehduskuormaa, sekä vähentää sydän- ja verisuonisairauksien riskiä varsinkin vakavaa parodontiittia sairastavilla potilailla. Jotkin tutkimukset ovat jo osoittaneet, että korkeaa verenpainetta voidaan madaltaa (Houcken ym. 2016) ja tulehdusvälittäjäaineiden, kuten IL-6 ja CRP määrää vähentää parodontologisella hoidolla (D'Aiuto, Nibali, Parkar, Suvan, & Tonetti, 2005; Martin-Cabezas ym. 2016). Parodontologisen hoidon positiiviset vaikutukset endoteelifunktioon ja verisuonten elastisuuteen tukevat teoriaa, että parodontiitilla ja sydän- ja verisuonisairauksilla on syy-seuraussuhde. Parodontiitin hoidossa on kuitenkin huomioitava, että parodontologinen hoito todennäköisesti lisää hetkellisesti bakteremiaa ja tulehduskuormaa ensimmäisten päivien aikana varsinkin vakavaa parodontiittia sairastavilla. Tonettin tutkimuksessa (2007) tehostettua parodontologista hoitoa saavan ryhmän virtausvälitteisen dilataation tulokset huononivat ensimmäisten päivien aikana, mutta paranivat puolen vuoden seurantajakson aikana. Nykyiset tutkimukset eivät voi osoittaa, onko parodontiitin hoidolla merkittävä ennaltaehkäisevä vaikutus sydän- ja verisuonisairauksien synnylle. Cochrane katsauksessa Liu ym. 2019 todettiin erittäin epävarmaa näyttöä parodontiittipotilaiden sydän- ja verisuonisairauksien primääripreventiolle parodontologisen hoidon avulla. Sama tutkimus totesi myös, että sydän- ja verisuonisairauksien sekundääripreventiolle ei ole luotettavaa näyttöä kroonista parodontiittia sairastavilla potilailla. Teorian varmistamiseksi vaadittaisiin kuitenkin lisää tutkimuksia, joissa potilasmäärät olisivat suurempia ja sekoittavat tekijät huomioitu.

## 7. LÄHDELUETTELO

- Amar, S., Gokce, N., Morgan, S., Loukideli, M., Van Dyke, T. E., & Vita, J. A. (2003). Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 23(7), 1245-1249.
- Asai, K., Yamori, M., Yamazaki, T., Yamaguchi, A., Takahashi, K., Sekine, A., Bessho, K. (2015). Tooth loss and atherosclerosis: The nagahama study. *Journal of Dental Research*, 94, 52S-58S. doi:10.1177/0022034514559127
- Beck, J. D., Elter, J. R., Heiss, G., Couper, D., Mauriello, S. M., & Offenbacher, S. (2001). Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 21(11), 1816-1822.
- D'Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Suvan, J., & Tonetti, M. S. (2005). Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *Journal of Dental Research*, 84(3), 269-273.
- Elter, J. R., Hinderliter, A. L., Offenbacher, S., Beck, J. D., Caughey, M., Brodala, N., & Madianos, P. N. (2006). The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: A pilot trial. *American Heart Journal*, 151(1), 47. Haettu osoitteesta <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.10.002>
- Enersen, M., Hultin, M., Könönen, E., Havemose Poulsen, A., Simm, R. (2019). Antibiootit parodontitiitin ja peri-implantiitin hoidossa. *Suomen Hammaslääkärilehti* 2019;11(26):24-33
- Hokamura, K., Inaba, H., Nakano, K., Nomura, R., Yoshioka, H., Taniguchi, K., Umemura, K. (2010). Molecular analysis of aortic intimal hyperplasia caused by porphyromonas gingivalis infection in mice with endothelial damage. *Journal of Periodontal Research*, 45(3), 337-344.

- Houcken, W., Teeuw, W. J., Bizzarro, S., Alvarez Rodriguez, E., Mulders, T. A., van den Born, B., & Loos, B. G. (2016). Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study. *Journal of Human Hypertension*, 30(1), 24-29.
- Jockel-Schneider, Y., Harks, I., Haubitz, I., Fickl, S., Eigenthaler, M., Schlagenhaut, U., & Baulmann, J. (2014). Arterial stiffness and pulse wave reflection are increased in patients suffering from severe periodontitis. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 9(8), e103449.
- Kapellas, K., Jamieson, L. M., Do, L. G., Bartold, P. M., Wang, H., Maple-Brown, L. J., Skilton, M. R. (2014). Associations between periodontal disease and cardiovascular surrogate measures among indigenous australians. *International Journal of Cardiology*, 173(2), 190-196.
- Liu, W., Cao, Y., Dong, L., Zhu, Y., Wu, Y., Lv, Z., Li, C. (2019). Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, 009197.
- Martin-Cabezas, R., Seelam, N., Petit, C., Agossa, K., Gaertner, S., Tenenbaum, H., Huck, O. (2016). Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*, 180, 98-112.
- Mercanoglu, F., Oflaz, H., Oz, O., Gokbuget, A. Y., Genchellac, H., Sezer, M., Umman, S. (2004). Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *Journal of Periodontology*, 75(12), 1694-1700.
- Newman, M., Takei, H., Carranza, F., Klokkevold, P., (2014). Carranza's Clinical Periodontology. Ch. 29-32, 357-393. Viitattu 4.7.2020.
- Nicolosi, L. N., Lewin, P. G., Rudzinski, J. J., Pompeo, M., Guanica, F., Rodríguez, P., Rubio, M. C. (2017). Relation between periodontal disease and arterial stiffness. *Journal of Periodontal Research*, 52(1), 122-126.

- Paraskevas, S., Huizinga, J. D., & Loos, B. G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(4), 277-290.
- Punj, A., Shenoy, S. B., & Subramanyam, K. (2017). Comparison of endothelial function in healthy patients and patients with chronic periodontitis and myocardial infarction. *Journal of Periodontology*, 88(12), 1234-1243.
- Reyes, L., Herrera, D., Kozarov, E., Rolda, S., & Progulske-Fox, A. (2013). Periodontal bacterial invasion and infection: Contribution to atherosclerotic pathology. *Journal of Periodontology*, 84(4 Suppl), S30-50.
- Scannapieco, F. A., Bush, R. B., & Paju, S. (2003). Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8(1), 38-53.
- Seinost, G., Wimmer, G., Skerget, M., Thaller, E., Brodmann, M., Gasser, R., Pilger, E. (2005). Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *American Heart Journal*, 149(6), 1050-1054.
- Tonetti, M. S., D'Aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., Deanfield, J. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 356(9), 911-920.